



肥満に伴う睡眠時無呼吸

久野 建夫*

要 旨

睡眠時無呼吸症候群は、肥満患者に多くみられ、その発症には内臓脂肪によるインスリン抵抗性の惹起が重要な役割を演じていると考えられている。「新しい肥満の判定と肥満症の診断基準」でも、肥満に起因する健康障害の1項目として重視されている。知的発達や学業への影響が大きく、治療優先度の高い肥満合併症である。扁桃、アデノイド肥大のある例に対しては、その切除が著効を示す。

はじめに

閉塞性睡眠時無呼吸症候群 (obstructive sleep apnea syndrome) は、睡眠中、上気道閉塞により頻回に呼吸停止をきたし、覚醒反応による睡眠の分断化により熟睡が妨げられる疾患である。日中の傾眠、起床時の頭痛などの自覚症状を引き起こし、肺循環、大循環系の血管収縮が進行すれば右心不全や高血圧、突然死をきたしうる疾患で、身体活動、知的活動の両面に悪影響を及ぼす(図1¹⁾)。Guilleminaultの基準²⁾では、7時間の睡眠中に、REM, nonREM 期にわたり、10秒以上の呼吸停止が30回以上(または1時間当たり5回以上)認められるものを睡眠時無呼吸症候群とよぶ。

睡眠時無呼吸症候群は、肥満患者に多くみられ、インスリン抵抗性症候群の合併率も高い。Charles Dickensの小説の登場人物にちなんで名付けられたPickwickian syndromeは、肥満に伴う睡眠時無呼吸症候群の最重症型とすべき

もので、表1³⁾の所見すべてを満たすものをいう。

I. 症 例

睡眠時無呼吸症候群を呈した肥満の4自験例を示す(表2)。

症例1, 2はいびきと睡眠時無呼吸症候群を呈した単純性肥満で、いずれも扁桃とアデノイドの肥大を認めた6歳と9歳の男児例である。両例ともに、扁桃およびアデノイド切除を施行したところ、いびきも睡眠時無呼吸症候群も軽快した。効果は即効的で、手術当夜から改善した。肥満の合併症として、脂肪肝を呈していた。扁桃およびアデノイド切除術後の体重、合併症の状態を表2に示しているが、どちらの例も術後に肥満度はかえって増悪しており、脂肪肝も改善していない。しかし、数年間のフォローアップで睡眠時無呼吸症候群の再発はみられない。

* Tateo KUNO 佐賀医科大学小児科

〔連絡先〕 ☎ 849-8501 佐賀市鍋島5-1-1 佐賀医科大学小児科

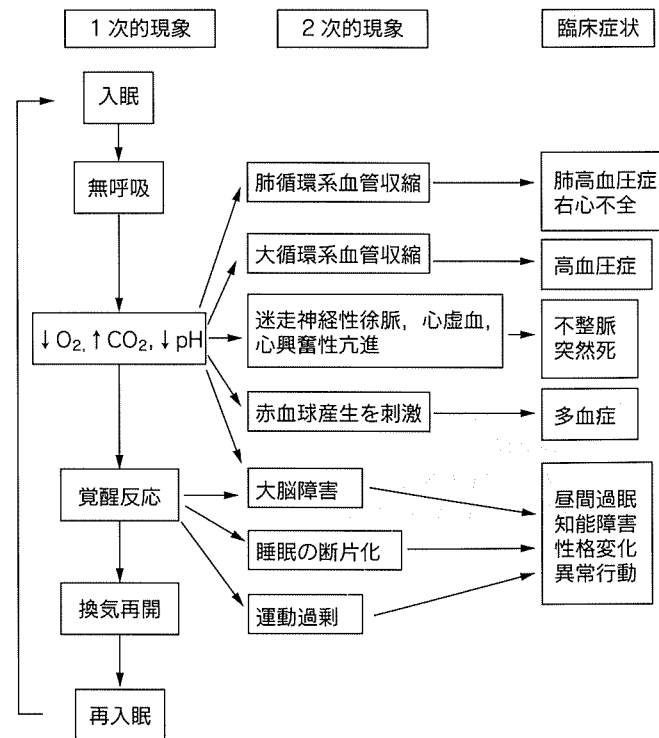


図 1 閉塞性睡眠時無呼吸症候群の病態生理と臨床症状
(栗山喬之, 2000¹⁾)

表 1 Pickwickian syndrome の定義

1. 高度肥満
2. 傾 眠
3. 夜間の周期性呼吸
4. 筋攣縮
5. チアノーゼ
6. 2 次性多血症
7. 右室肥大
8. 右心不全

(Burwell CS et al, 1956³⁾)

症 例 3 は, pseudo-pseudo-hypoparathyroidism (Albright osteodystrophy) の女児例で, 第 3 第 4 中手骨の短縮, 基底核石灰化, 重度の発達遅滞, 特有の頬の膨らんだ顔貌などの Albright 徴候を示し, 血清カルシウム, リン濃度

は正常であった. 図 2 は, この例のアプノメーター (簡易睡眠時モニター) の検査結果である. この例では, アデノイドの軽度の肥大および副鼻腔炎を認め, まず副鼻腔炎の治療を先行して行っている. 肥満に伴う代謝異常としては, 脂肪肝を認めた.

症例 4 は, 橋本病による甲状腺機能低下を伴った Down 症候群の男子例で, 扁桃, アデノイド肥大や副鼻腔炎は認めず, 甲状腺機能低下自体が睡眠時無呼吸症候群の原因と思われた. この例では, 甲状腺補充療法によって睡眠時無呼吸症候群が軽快した.

表 2 自験例の所見

	Case 1		Case 2		Case 3	Case 4
Age (years)	6 yrs	9 months after operation	9 yrs	6 months after operation	6 yrs	15 yrs
Sex	male		male		female	male
Underlying disease	simple obesity ASD		simple obesity		Albright osteodystrophy	Down syndrome hypothyroidism
Height (cm)	127.0	131.0	137.8	140.1	120.5	149.5
Weight (kg)	43.0	47.6	60.0	64.8	48.2	57.7
BMI (kg/m ²)	26.7	27.7	31.6	33.0	33.2	25.8
Rohrer (・10 ⁻² kg/m ³)	210	212	229	236	275	173
Obesity index (%)	62	63	76	82	112	33
Sleep apnea	(++)	(-)	(++)	(-)	(++)	(++)
Snoring	(+)	(-)	(++)	(-)	(+)	(++)
Daytime sleepiness	(+)	(-)	(++)	(-)	(+)	(++)
Tonsillar hypertrophy	rt: III, lt: II	operated	rt: III, lt: III	operated	rt: II, lt: II	rt: II, lt: II
Adenoid hypertrophy	(+)	operated	(+)	operated	(+)	(-)
Sinusitis	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)	(-)
ECG	iRBBB		normal		normal	normal
AST (IU/L)	50	111	25	27	37	20
ALT (IU/L)	68	252	32	31	54	26
ChE (IU/L)	369	370	473	541	207	
T-Chol (mg/dL)	198	203	212	240	250	192
TG (mg/dL)		246		171	240	164
Glucose (mg/dL)	82	92	100	91	92	99
UA (mg/dL)		6.6		6.4	3.9	7.1

II. 新しい肥満の判定と肥満症の診断基準⁴⁾

日本肥満学会肥満症診断基準検討委員会が2000年に発表した「新しい肥満の判定と肥満症の診断基準」は、理想体重はBMI=22のままで変更しないもののBMI≥25を肥満と判定し、また肥満症の定義を別個に定めるという新機軸を打ちだしたもので、マスコミでも大きな反響をよんだ。

肥満症は、医学的に減量を要する病態であり、疾患単位ととらえられるものである。その定義は、BMI≥25であってしかも、①肥満に起因ないし関連する健康障害を有するもの、または②ハイリスク肥満、の2つのいずれかの条件を満

たすもの、となっている。肥満に起因ないし関連する健康障害とは、減量により改善するか、または進展が防止される健康障害と定義され、表3で下線を付したものがこれにあたる。ハイリスク肥満の基準は、ウェストが男性85 cm以上、女性90 cm以上、さらに臍レベルCTでの内臓脂肪が100 cm³以上であるものとなっている。

この診断基準は成人に対するものであり、小児期での基準は現在策定途上である⁵⁾。小児期では、まず、体重の基準をどのような方法で定めるかが問題となっており⁶⁾、BMI、肥満度、Rohrer 指数、体脂肪率などが検討されている。次に各々の特徴を示す。

[A] BMI による判定の利点として、

① 欧米でも使われることが多く、国際比較に

— 小 児 科 —

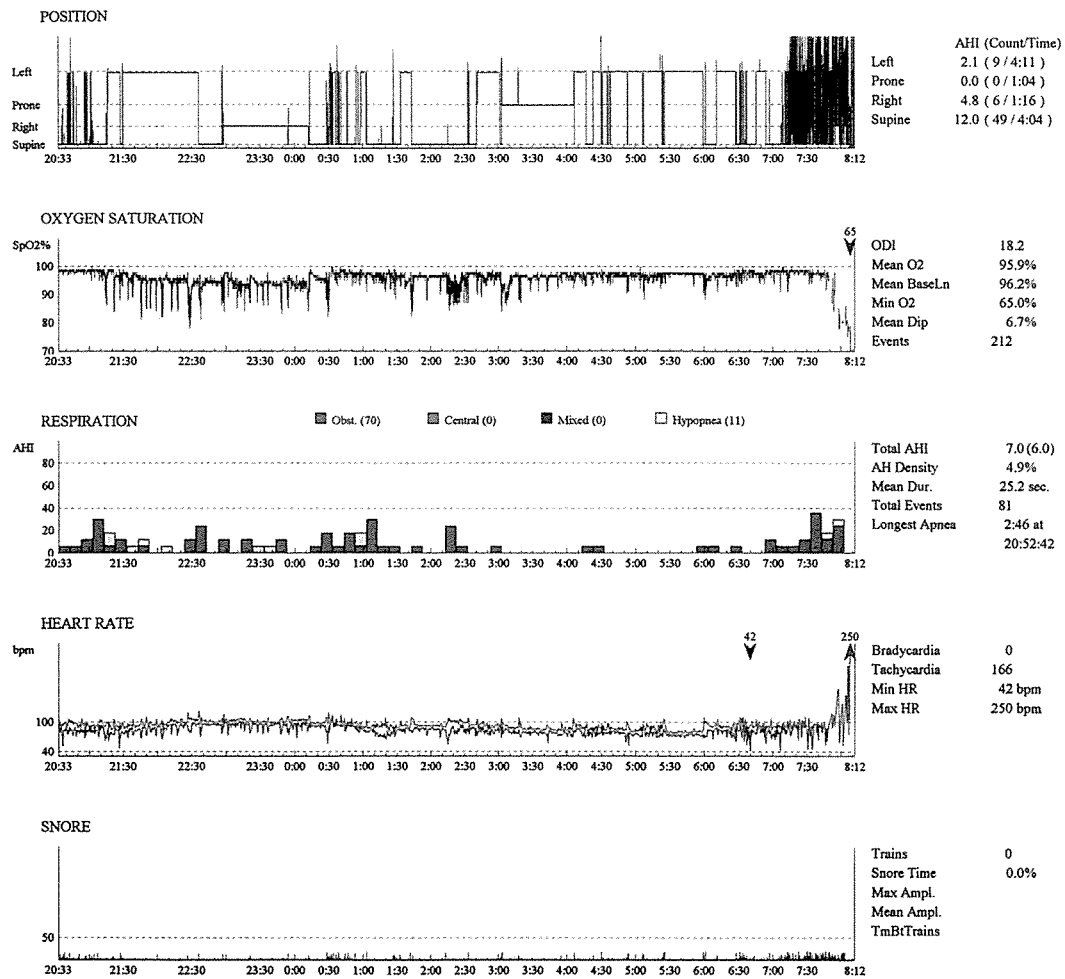


図2 症例3のアпноメーター（簡易睡眠時モニター）の検査結果

必要.

欠点としては,

② 成長期では, BMI を定める成分として肥満度より身長の影響が強い⁷⁾.

③ BMI の基準が年齢ごとに異なるため, 同一症例の経時変化を示すことができない⁸⁾.

④ 成人の BMI=22 と小児のギャップが大きい.

といった特徴がある.

[B]「肥満度による判定の利点として,

① 経時変化を示すことができる.

欠点として,

② 成人の新基準が肥満度 13.6% をカットオフとしたことから, 20% をカットオフとする小児の基準とギャップを生じている.

③ 基準体重が, 平均体重であって理想体重でない. 平均体重は, 毎年学校保健統計調査が出るたびに变化していく.

[C] 体脂肪率による判定は,

① 合併する健康障害に直結した数字が得られる可能性がある.

② 体重の基準として体脂肪率を持ち込むの

は矛盾している。

といった特徴がある。

[D] Rohrer 指数は、

① 幼児期以降、成長期全体を通じて基準値がほぼ一定であり、経時変化を追うことができる⁷⁾。

② 徳永らによって Rohrer=130 で休学率がもっとも低いことが明らかにされており、小児の理想体重としての意義がある。

③ 身長 170 cm で、Rohrer=130 と BMI=22 が一致し、男子では成長期から成人期へと円滑に移行できる。
という点である。

19 世紀 (Quetelet) 以来、成長期と最終身長到達後を同一の式で取り扱うことができないことは確立されている。小児の理想体重についてはさらに検討が必要であろうが、成人での新基準が、体重の数字にあまりとらわれず、健康障害の有無に重点を置いている点は学ぶべきであろう。

III. 肥満に起因ないし関連する健康障害⁴⁾

「新しい肥満の判定と肥満症の診断基準」⁴⁾に従って、肥満に起因ないし関連する健康障害を表 3 にまとめた。肥満症の診断基準にとりあげられた項目は下線を付して示した。それ以外は、参考項目とされたものである。内分泌代謝系から、消化器系、循環器系、整形外科疾患、婦人科疾患と多臓器にわたる。ただし、参考項目のなかには、扁桃肥大、気管支喘息、原発性無月経など肥満との関連に疑問のあるものも含まれている。また基準細則として、各健康障害の診断基準が列挙されており、呼吸器系では、上記 Guilleminault の基準と Pickwickian syndrome の定義の 2 つの古典的概念が採用されている。Guilleminault⁹⁾は、無呼吸を欠く低呼吸

表 3 肥満に起因ないし関連する健康障害

内分泌代謝系
<u>耐糖能低下</u> , 高インスリン血症, <u>2 型糖尿病</u>
<u>脂質代謝異常</u>
<u>高尿酸血症・痛風</u>
消化器系
<u>脂肪肝</u>
(胆石症, 膵炎: 小児期にはまれ)
循環器系
<u>高血圧</u>
<u>冠動脈疾患</u>
<u>脳梗塞</u>
下肢静脈瘤
呼吸器系
<u>Pickwickian 症候群</u> , <u>肺泡低換気症候群</u>
<u>睡眠時無呼吸</u>
扁桃肥大
気管支喘息
骨関節疾患
<u>変形性関節症</u>
<u>腰椎症</u>
婦人科疾患
<u>月経異常</u>
その他
蛋白尿, 腎機能障害
Acanthosis nigricance
間擦疹, 汗疹
(悪性腫瘍: 成人期の問題)

下線を付したものは、診断基準に取り上げられた項目、それ以外は参考項目。

(松澤佑次ほか, 2000⁴⁾)

例を upper airway resistance syndrome と名付けており、これも含めてより幅広くとらえる sleep-disordered breathing という概念の使用もあるが、上記基準にはとりあげられていない。

これらの健康障害のなかでもっとも重篤な疾患は 2 型糖尿病であるが、その小児期での頻度は脂肪肝、高脂血症などに比してずっと低い。ひとたび 2 型糖尿病が発症すれば、合併症予防のために徹底的な教育と治療が必要となるが、脂肪肝、高脂血症、高尿酸血症など、徹底性よりも継続性を優先させるべき疾患が頻度としてはずっと多い。

睡眠時無呼吸症候群は、これらの代謝系疾患

と比べ治療優先度が高い。肺循環、大循環系障害だけでなく、日中の傾眠から身体活動、知的活動が障害され、知的発達や学業への影響¹⁰⁾が大きい。成人では、この疾患と交通事故との関連が問題になっており、改正道路交通法にもとりあげられる可能性がある。肥満の診療に当たっては、必ずいびきや睡眠時無呼吸について問診をとる必要がある。Pickwickian syndromeのレベルに達すれば、緊急に即効策を講ずる必要が出てくる。

IV. 睡眠時無呼吸症候群の病態

肥満に起因する脂肪肝、高脂血症、2型糖尿病などの原因として、内臓脂肪によるインスリン抵抗性の役割が明らかになっているが、睡眠時無呼吸症候群の発症にもその関与が考えられている。Shinohara¹¹⁾は、睡眠時無呼吸症候群の重症度と内臓脂肪量に正の相関を見出し、これはVgontzas¹²⁾によっても確かめられている。TNFをはじめとする脂肪細胞由来のcytokineが、内臓脂肪と睡眠時無呼吸症候群の間を結びつけるメディエーターの候補と考えられている。

一方で、経鼻的持続陽圧呼吸 (nasal CPAP) による治療が内臓脂肪量を減少させたとする報告¹³⁾もあり、睡眠時無呼吸症候群自体が内臓脂肪蓄積の原因になっている可能性もある。睡眠時無呼吸症候群と内臓脂肪によるインスリン抵抗性が「悪循環」を形成していることになる。

V. 診 断

肥満患者に対しては必ず睡眠体位 (仰向け、横向け)、いびき (音、連続性)、無呼吸 (長さ、頻度)、夜間に目がさめる頻度、日中の症状 (朝の頭痛、居眠り) の問診を行う。無呼吸については、家族からの情報が不可欠である。ティー

表 4 睡眠時無呼吸を引き起こす代表的な基礎疾患

閉 塞 型	中 枢 型
1. 局所構造異常 扁桃肥大やアデノイド過形成、鼻中隔彎曲など 2. 上気道の全体的狭窄 末端肥大症、さまざまな原因の小顎症、慢性関節リウマチによる顎関節炎、クッシング症候群、粘液水腫、肥満など	1. CO ₂ 貯留 陳旧性肺結核、神経・筋疾患、重症筋無力症、ポリオ後遺症、横隔神経麻痺、脳幹部梗塞・腫瘍、中枢性肺泡低換気症候群、脳炎など 2. CO ₂ 正常 うつ血性心不全、中枢神経障害、腎不全、高地住居、原因不明 (もともと多い) など

(高橋雄司ほか, 1998¹⁴⁾)

ンエージ以降では飲酒について聞く必要もあるかもしれない。

次に、肥満に関する一般的な理学所見に加え、顎や首の形、扁桃や口蓋垂周囲の形、舌の観察を行い、血液検査の後、アデノイド撮影、副鼻腔炎の有無をチェックし、必要なら終夜睡眠ポリグラフィーを行う。

睡眠時無呼吸症候群の原因が肥満以外のもの (表 4)¹⁴⁾である可能性も十分に除外しておく。提示した症例 4 は、甲状腺機能低下症が睡眠時無呼吸症候群の原因と思われた。

VI. 治 療

目標となるのは肥満そのものであるが、睡眠時無呼吸症候群は治療優先度が高く、肥満の即効的な解消が難しい場合は、他の選択肢も考慮する。

扁桃、アデノイド肥大 (図 3)¹⁵⁾のある例に対しては、切除を行う。睡眠時無呼吸症候群に対して著明な効果が得られる¹⁶⁾。しかし、肥満そのものはこれだけでは改善しないばかりか、か

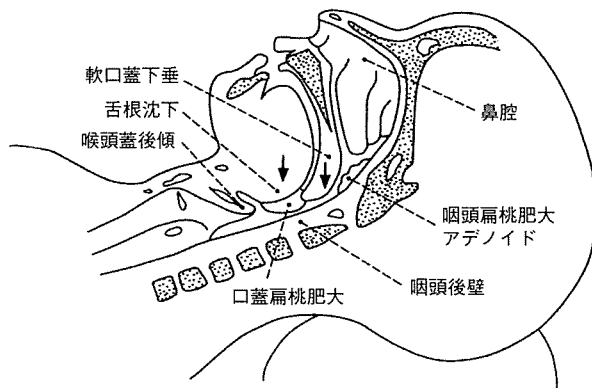


図3 上気道の解剖 (赤柴恒人, 2000¹⁵⁾)

えって増悪する場合が多いことが知られている¹⁷⁾。提示した症例1, 2でもそうであった。副鼻腔炎のある例ではその治療を行う。扁桃、アデノイド肥大、副鼻腔炎のない例では、持続陽圧呼吸療法の施行を検討する。これには、常時一定圧をかける nasal CPAP と吸気時呼気時にそれぞれ異なる圧を設定できる bilevel PAP がある。持続陽圧呼吸療法は、1998 年 4 月に健康保険採取となり、患者の自己負担が軽減されている。

健康保険上、在宅持続陽圧呼吸療法指導管理料の算定にあたっては、機器を医療機関が患者に貸与すること、そのレンタル料、消耗品費用は所定点数 (250 点) に含まれることが規定されている。対象となる患者は、以下の基準の①、③、④、⑤、⑥を満たすかまたは、②、③、⑥を満たす必要があり、また開始1~2カ月後に継続可能かどうかを評価することとなっている。

① 無呼吸低呼吸指数 (1 時間当りの無呼吸数、低呼吸数) が 20 以上。

② 無呼吸低呼吸指数が 40 以上。

③ 日中の傾眠、起床時の頭痛などの自覚症状が強く、日常生活に支障をきたしている。

④ 睡眠ポリグラフィー上、頻回の睡眠時無呼吸による睡眠の分断化、深睡眠の著明減少が認

表5 睡眠時無呼吸症候群の治療法

- | |
|--|
| I 保存的治療 |
| 1) 体重の減量 |
| 2) 体位変換 |
| 3) 薬物療法
acetazolamide, 三環系抗うつ剤
progesterone |
| 4) 経鼻的持続陽圧呼吸 (nasal CPAP) |
| 5) 酸素療法 |
| 6) 口腔内装具, 舌保持器具 |
| 7) 横隔膜ペーシング |
| II 外科的治療法 |
| 1) 気管切開術 |
| 2) 上気道狭窄部解放手術
口蓋垂・軟口蓋・咽頭形成術 (UPPP)
鼻中隔彎曲形成術
口蓋扁桃・アデノイド摘除術 |

(高橋祐二ほか, 2000¹⁸⁾)

められる。

⑤ 持続陽圧呼吸療法で睡眠ポリグラフィー所見が改善する。

⑥ 睡眠時無呼吸が原因と考えられる高血圧、心不全、虚血性心疾患、脳血管障害などの合併症を伴う。

これ以外の治療法 (表5)¹⁸⁾としては、睡眠中の体位変換、薬物療法、口腔内装具 (歯列プロテーゼ) などの保存的治療および uvulopalatopharyngoplasty (UPPP) がある。口腔内装具は、下の歯が数 mm 前に固定されるように作ったマウスピースで、舌根沈下を伴う軽症例に有効である。

以上、肥満に伴う睡眠時無呼吸症候群について、自験例の提示と新しい肥満の判定基準を含めて解説した。

アプノメーター検査についてご教示下さった、佐賀医科大学耳鼻咽喉科林田精一郎先生に感謝します。

文 献

- 1) 栗山喬之：睡眠時呼吸障害. 肥満研究 6: 23-

— 小 児 科 —

- 28, 2000
- 2) Guilleminault C et al : The sleep apnea syndrome. *Ann Rev Med* **27** : 465-484, 1976
 - 3) Burwell CS et al : Extreme obesity associated with alveolar hypoventilation, a Pickwickian syndrome. *Am J Med* **21** : 811-818, 1956
 - 4) 松澤佑次ほか : 新しい肥満の判定と肥満症の診断基準. *肥満研究* **6** : 18-28, 2000
 - 5) 大関武彦 : 小児期の肥満・過体重の判定. *肥満研究* **7** : 21-26, 2001
 - 6) 村田光範 : 小児の肥満. *肥満研究* **7** : 108-113, 2001
 - 7) Takasaki Y et al : Preferable body build indices in children. *J Anthropol Soc Nippon* **95** : 487-496, 1987
 - 8) 猫田泰敏 : 小中学生の体格特性の評価指標設定の試み. *小児保健研究* **50** : 375-383, 1991
 - 9) Guilleminault C et al : A cause of daytime sleepiness ; The upper airway resistance syndrome. *Chest* **104** : 781-787, 1993
 - 10) Gozal D : Sleep-disordered breathing and school performance in children. *Pediatrics* **102** : 616-620, 1998
 - 11) Shinohara E et al : Visceral fat accumulation as an important risk factor for obstructive sleep apnea syndrome in obese subjects. *J Intern Med* **241** : 11-18, 1997
 - 12) Vgontzas AN et al : Sleep apnea and daytime sleepiness and fatigue ; Relation to visceral obesity, insulin resistance, and hypercytokinemia. *J Clin Endocrinol Metab* **85** : 1151-1158, 2000
 - 13) 山之内国男ほか : 肥満睡眠時無呼吸症候群における CPAP を併用したインスリン抵抗性に対する歩行トレーニング効果. *肥満研究* **5** : 26-29, 1999
 - 14) 高橋雄司ほか : 終夜ポリグラフィ検査. *日本医師会雑誌* **120** : 568-571, 1998
 - 15) 赤柴恒人 : いびき症と上気道抵抗症候群. *日本臨床* **58** : 134-137, 2000
 - 16) Kudoh F et al : Effect of tonsillectomy and adenoidectomy on obese children with sleep-associated breathing disorders. *Acta Oto-Laryngologica* **523** (Suppl) : 216-218, 1996
 - 17) Soultan Z et al : Effect of treating obstructive sleep apnea by tonsillectomy and/or adenoidectomy on obesity in children. *Arch Pediatr Adolesc Med* **153** : 33-37, 1999.
 - 18) 高橋祐二ほか : 薬物療法. *日本臨床* **58** : 107-110, 2000